

**DOCUMENTO DIVULGATIVO**

# **PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES**

**Abril 2011**

**Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades  
Congénitas de la CAPV**

## **CONSEJO ASESOR DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS\***

**Presidenta \*\*:** D.<sup>a</sup> Mercedes Estébanez Carrillo

**Secretaria\*\*\*:** D.<sup>a</sup> Larraitz Arriola

**Vocales \*\*\*:**

### **Los Coordinadores del Programa de Cribado Neonatal**

D. Justino Rodríguez-Alarcón Gómez.

D. Jose María Arena Ansótegui.

D. Gabriel Saitúa Iturriaga.

D.<sup>a</sup> Mercedes Martínez Ayúcar.

### **En representación de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría**

D. Ignacio Díez López.

### **En representación de la Sociedad Vasca de Ginecología y Obstetricia**

D.<sup>a</sup> Mercedes Fraca Padilla.

### **En representación de la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza**

D. Enrique Peiro Callizo.

### **En representación del Departamento de Sanidad**

D.<sup>a</sup> Mercedes Espada Sáez Torre.

---

\* BOPV nº 29. Orden 713 de 11 febrero 2009.

\*\* BOPV nº 231. Orden 6364 de 5 noviembre 2009.

\*\*\* BOPV nº 97. Orden 2971 de 25 mayo 2009.

## **A.-INTRODUCCIÓN**

## **B.- CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LA ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORME**

- 1. La enfermedad, prevalencia, mecanismo de producción, evolución, criterios diagnósticos..*

## **C.- PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES**

- 1. Protocolo acordado en la CAPV.*
- 2. Laboratorio.*
- 3. Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación.*

## **D.- SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS Y PORTADORES**

## **F.- BIBLIOGRAFIA**

## A.- INTRODUCCIÓN

El **Programa de Cribado Neonatal** es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de Salud Pública. El objetivo principal es la prevención de discapacidades asociadas a **enfermedades congénitas** mediante su identificación precoz y la intervención sanitaria correspondiente para evitar el daño neurológico y reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades.

El **Departamento de Sanidad** aplica, con **carácter universal**, desde el año 1982 en los hospitales públicos y clínicas privadas este programa a los más de veinte mil bebés que nacen en Euskadi cada año. Se basa en la extracción de una muestra de sangre a las 48 horas de vida ("*la prueba del talón*") y el análisis posterior en el Laboratorio de Salud Pública para el cribado de 4 enfermedades, una endocrina, el hipotiroidismo congénito con una incidencia de 1 caso por cada 3.704 nacimientos en la CAPV, 2 errores congénitos del metabolismo, la hiperfenilalaninemia-fenilcetonuria-PKU, con una incidencia de 1 caso por cada 13.068 nacimientos, y la Deficiencia de Acil CoA deshidrogenada de cadena media, introducida en el 2007 en el Programa, con una incidencia estimada en Europa de 1 por 15.000 nacimientos, y la fibrosis quística introducida en el Programa en el 2010 con una incidencia estimada en España de 1/3.449 nacimientos.

La **Comisión asesora del Programa de Cribado Neonatal**, en su reunión de 2 de diciembre de 2009 acordó la recomendación de inclusión de la **Enfermedad de Celulas Falciformes en el Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas de la CAPV**, estableciéndose un cronograma de actividades dirigidas a poder elaborar un Programa de Cribado Neonatal de la Enfermedad de Celulas Falciformes, así como a garantizar el correcto seguimiento de los que presenten la enfermedad, incluyendo, por parte de Osakidetza, el Consejo genético familiar también en el caso de identificación de personas portadoras sanas de la enfermedad.

## B.- CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LA ENFERMEDAD DE LAS CELULAS FALCIFORMES

1. *La enfermedad, prevalencia, mecanismo de producción, evolución, criterios diagnósticos.*

### LA ENFERMEDAD

Las hemoglobinopatías constituyen un amplio grupo de enfermedades genéticas, causantes de un alto grado de morbi-mortalidad. Son las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo y siguen un patrón de herencia autosómico recesivo. Se producen como consecuencia de alteraciones cualitativas de la molécula de globina, dando lugar a las hemoglobinopatías estructurales ó bien por alteraciones cuantitativas lo que da lugar a las talasemias. Puede ocurrir que ambas alteraciones coexistan, produciendo lo que se conoce como hemoglobinopatías talasémicas.

La anemia falciforme o drepanocitosis es uno de los trastornos de la hemoglobina mejor conocidos. Los niños afectados de anemia falciforme, son muy susceptibles a infecciones bacterianas severas y presentan un alto grado de morbi-mortalidad por secuestro esplénico y septicemia bacteriana.

## PREVALENCIA

La detección precoz de la enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías, se incluía como parte de los programas de cribado neonatal única y exclusivamente en zonas geográficas cuya población, históricamente, estaba constituida por diversas etnias pertenecientes a grupos de riesgo de padecer alguna hemoglobinopatía. Sin embargo el movimiento poblacional a lo largo del mundo y su establecimiento en países diferentes a los de origen, está teniendo como consecuencia la aparición de nuevas patologías, más ó menos graves, asociadas con nuevos problemas de salud en determinadas zonas geográficas en las que tradicionalmente no existían.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 1995 una prevalencia del 0.51% de la enfermedad de las células falciformes. Si bien en España se realiza el cribado neonatal en la comunidad de Madrid con una incidencia de 1/5512 para la anemia falciforme y 1/233 casos portadores de la enfermedad, la incidencia real es desconocida. En el estudio piloto llevado a cabo en el País vasco la incidencia de anemia falciforme ha resultado ser de 1/2.432 y de 1/211 casos con alguna variante de hemoglobina. Estudios en el Reino Unido indican que 1 de cada 2400 recién nacidos presenta una alteración de hemoglobina y concluyen con la recomendación de su inclusión en el programa de cribado neonatal poblacional.

## MECANISMO DE PRODUCCIÓN

La anemia falciforme, constituye el grupo más frecuente y de mayor interés clínico de las hemoglobinopatías estructurales. Clínicamente, la forma homocigota ó anemia falciforme con fenotipo neonatal FS, cursa con anemia hemolítica y crisis vasooclusivas. En ella existe una hemoglobina anormal denominada hemoglobina S, originada por una mutación en el cromosoma 11, dando lugar a la sustitución en la posición 6 de la cadena  $\beta$  de globina, del ácido glutámico por la valina. Determinados factores como son el nivel de oxígeno, el pH y la temperatura, favorecen la polimerización de la hemoglobina S falciforme, provocando alteraciones en la morfología de los hematíes (falciformación), aumento de la viscosidad sanguínea e infartos en distintos órganos, ocasionando las importantes manifestaciones clínicas y complicaciones típicas de la anemia falciforme. La presencia de hemoglobina A (HbA) ó hemoglobina fetal (Hb F) junto a la hemoglobina S (Hb S), aumenta la solubilidad de ésta, lo que constituye una de las bases del tratamiento.

El gen falciforme generalmente sólo produce manifestaciones clínicas en el estado homocigoto o en los dobles heterocigotos; la forma heterocigoto, se denomina rasgo falciforme, con fenotipo FAS; los bebés con el rasgo falciforme, por lo general, son asintomáticos y no presentan anemia.

## EVOLUCIÓN

- El porcentaje de mortalidad que se produce en niños con anemia falciforme menores de 5 años es del orden de 25-30%. La mayoría de las muertes es este grupo se producen de forma secundaria a infecciones fatales, secuestro esplénico o crisis aplásicas. La repercusión clínica es variable, siendo más frecuente la hemoglobinopatía S (falciforme o drepanocitosis).
- En el caso de las formas más graves (anemia falciforme homocigoto) en las que los síntomas comienzan generalmente en el primer año de vida, el diagnóstico neonatal, permite el inicio precoz de la profilaxis antibiótica siendo posible evitar o paliar las siguientes complicaciones: a) crisis de dolor muy intenso por oclusión de vasos, muy difíciles de diagnosticar en lactantes si no se sabe que padecen la

enfermedad. b) Infecciones graves (neumonías, sepsis y meningitis bacteriana), a las que estos enfermos son especialmente proclives. c) Accidentes cerebrovasculares, cuyas secuelas son devastadoras para el niño, y suelen provocar deficiencias en el desarrollo psicomotor. d) Crisis de secuestro esplénico, frecuente en niños pequeños. e) Complicaciones pulmonares (síndrome torácico agudo) que puede producir insuficiencia respiratoria grave. f) Complicaciones visuales, cardíacas, renales y en otros órganos. Todas ellas pueden retrasar su aparición si se sigue al enfermo precozmente

- Las formas leves (rasgo falciforme) son generalmente asintomáticas. Sin embargo la enfermedad puede manifestarse en situaciones de disminución de la presión parcial de oxígeno-ambiental (hipoxia por altitud, submarinismo o anestesia). Las manifestaciones clínicas en la forma heterocigota (cuando las hay) se refieren siempre a alteraciones vasooclusivas, pudiendo afectar al riñón por microinfarto de la médula renal (hipostenuria con hematuria) o presentar dolor abdominal intenso por microinfarto esplénico.
- La administración oral de Penicilina en los recién nacidos con anemia falciforme, detectados en el cribado neonatal, reduce la incidencia de septicemia por neumococo en el 84%.
- El índice de mortalidad en niños con anemia falciforme es menor si el diagnóstico se realiza en el periodo neonatal frente a los diagnosticados después de los 3 meses de edad.

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- El cribado neonatal generalmente se inicia a partir de la detección de variantes de hemoglobina en muestra de sangre impregnada en papel: Hemoglobinas (Hb) S, Hb S y Hb C, Hb fetal AS, Hemoglobina fetal AC.
- Una vez que se determina la presencia de alguna de las variantes estructurales de la Hb (casos positivos), se enviarán a los diferentes centros hospitalarios de procedencia. Todos aquellos casos positivos se estudiarán nuevamente junto con su grupo familiar para confirmar la presencia de estas enfermedades.
- El seguimiento de los pacientes detectados con anemia falciforme, se llevará a cabo según el protocolo consensuado y establecido por la Sociedad Española de OnCología y Hematología Pediátrica (**SEHOP**)

### C.- PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL DE LA ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES (EFC)

#### 1. *Protocolo acordado en la CAPV y diagnóstico final.*

##### [Protocolo de Cribado Neonatal de la Enfermedad de Células Falciformes en la CAPV](#)

Las muestras de sangre en papel de filtro se obtienen a las 48 h de vida. La detección de variantes de hemoglobina no requiere una extracción de sangre adicional. Para realizar el diagnóstico de las muestras se empleará la técnica de Cromatografía Líquida de alta resolución de intercambio catiónico (HPLC-CE) capaz de separar e identificar las variantes de hemoglobina más frecuentes: Hemoglobina fetal (F), adulto (A), falciforme (S), C y D.

Aquellas muestras que presenten un perfil anormal de Hb S (FS), Hb fetal SC (FSC), hemoglobina fetal AS (FAS) y hemoglobina fetal AC (FAC) se comunicarán a los diferen-

tes centros hospitalarios de procedencia para proceder a su confirmación. Los resultados de las muestras que presenten un perfil normal de Hb se introducirán en la base de datos con fenotipo (FA)

Las transfusiones pueden dar lugar a falsos negativos, enmascarando las posibles variantes. En el caso de que fuera necesaria una transfusión, se deberá extraer la muestra justo antes de realizarla. Si no es así se deberá obtener una muestra pasados 3-4 meses.

El diagnóstico o no de la enfermedad de las células falciformes corresponde a los centros de seguimiento.

**2. Laboratorio: estrategia propuesta, aparataje y reactivos, controles externos de calidad**

La Unidad de Química Clínica del Laboratorio Normativo de Salud Pública es la Unidad Central y la responsable de los análisis del programa de cribado neonatal.

**Estrategia propuesta:**

Para realizar el diagnóstico de las muestras, se empleará la técnica de cromatografía líquida de alta resolución de intercambio catiónico (HPLC\_CE), usando el equipo automatizado Variant NBS Hemoglobin Testing System y el Programa Sickle Cell Short (Bio-Rad, Cal,EE.UU.). El procedimiento utilizado, permite la separación de la hemoglobina normal y de las variantes mas frecuentes. El tiempo de retención al que aparecen es característico de cada una de ellas (hemoglobina F, A1c, A, A2, S, C, D y E).

**Aparataje:**

El Variant NBS Hemoglobin Testing System es un equipo de HPLC semiautomatizado que usa una minicolumna que contiene en su interior una resina o material polimérico de intercambio catiónico. El sistema usa 2 soluciones amortiguadoras de fosfato para elución, con diferentes concentraciones, que se introducen dentro del flujo analítico a una tasa controlada de 2ml/min. El analizador muestra los cromatogramas e imprime los resultados a los 3 min de la inyección. El número máximo de muestras en cada proceso analítico es de 97, con un tiempo total de 5 horas.

**Controles externos del Laboratorio de Salud Pública:**

Está previsto participar en el "Newborn Screening Quality Assurance Program for Sickle cell and other Hemoglobinopathies" organizado por Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Todas las técnicas de La Unidad de Química Clínica están acreditadas bajo la norma UNE EN ISO 15189 "Laboratorios Clínicos: Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia" por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) que realiza auditorías de seguimiento anualmente.

**3. Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación.**

- A. Extracción de la muestra** de sangre del bebé a ser posible en presencia de la madre y tomando pecho. Se realizará a partir de las 48 horas cumplidas de vida del bebé, antes del alta hospitalaria, para los casos de peso => 1.500 g y de gestación >= 33 semanas, en todas las maternidades públicas y privadas. En los demás casos se

realiza según los protocolos previamente acordados. La extracción la realiza el personal de enfermería de las maternidades. En caso de transfusión obtener si es posible una muestra previa.

- B. Remisión de las muestras a las Secretarías** de las Áreas-Base, donde se introducen los datos de los bebés y sus madres en la aplicación informática. Los datos del bebé, de la madre y posteriormente los resultados de las analíticas realizadas se introducen en una aplicación informática específica. Dicho fichero informático, propiedad del Departamento de Sanidad (**Registro de Recién Nacidos de la CAPV**), está oficialmente declarado en el BOPV y garantiza la confidencialidad de los datos contenidos en él y el uso exclusivo de los mismos para los fines del programa. Este proceso se realiza el mismo día en que se extrae la muestra de sangre en los hospitales públicos. En el caso de las maternidades privadas, éstas envían las muestras de sangre junto a los datos del bebé y su madre al hospital de referencia, para que los datos sean introducidos allí.
- C. Remisión de las muestras** desde las Secretarías de las Áreas-Base al **Laboratorio Normativo de Salud Pública**, a la Unidad de Química Clínica. El personal técnico y administrativo del Laboratorio de Salud Pública realiza un chequeo diario de las muestras recibidas en papel de filtro con los datos introducidos en la aplicación informática.
- D. El personal técnico del Laboratorio** de Salud Pública analiza las muestras y emite los resultados, que son validados por el/la jefe/a de la Unidad .
- E. Casos positivos de la enfermedad de células falciformes o portadores de alguna variante de la enfermedad**  
Las muestras con resultado de fenotipo, hemoglobina fetal S (**FS**), doble heterocigoto (**FSC**) o portadores con alguna variante hemoglobina fetal AS (**FAS**) y hemoglobina fetal AC (**FAC**) se catalogarán como "positivas".
- F. Pauta ante los casos positivos**  
**La secretaria de la Unidad Central del Laboratorio** de Salud Pública informa a la secretaria del área base del resultado del estudio por correo electrónico y telefónicamente. Este coordinador/a actúa de la siguiente manera, según el resultado de la prueba:
- El coordinador/a informa del resultado y refiere a la familia a la Unidad de Seguimiento de su hospital. También informa por correo electrónico y por teléfono al jefe de dicha Unidad de Seguimiento de la remisión del caso y deja constancia de dicha remisión en la aplicación informática del programa.
  - En el caso de que haya sido transfundido antes de realizar la extracción de la muestra, lo que puede dar lugar a falsos negativos enmascarando las posibles variantes, el coordinador/a propondrá a la familia la realización de una segunda extracción de sangre cuando el bebé cumpla los 3 meses de vida para repetir el análisis de la enfermedad de células falciformes.
- G. La Unidad de Seguimiento de hematología Pediátrica de cada Area Base de la CAPV**, asume la responsabilidad del seguimiento del caso detectado y realiza las pruebas de confirmación de los casos positivos. Con los resultados establece el diagnóstico definitivo: paciente con enfermedad de células falciformes EFC; paciente portador de enfermedad de células falciformes; recién nacido normal.
- H. El jefe de la Unidad de Seguimiento** notificará en todos los casos el resultado final, los datos de los estudios realizados y el diagnóstico definitivo al coordinador/a del área base. Este/a introduce en la aplicación informática dicha información con constancia clara del diagnóstico definitivo y la fecha del mismo.

- I. **La Unidad de Genética** del Hospital realiza el consejo genético a las familias. Realiza los estudios genéticos familiares a ambos progenitores, a los hermanos/as y a otros familiares que pudieran estar afectados. Si ambos progenitores son portadores, oferta el diagnóstico prenatal para la futura descendencia de la pareja.
- J. **El seguimiento y tratamiento** del caso se realiza por la Unidad de Seguimiento en coordinación con el/la pediatra de cabecera.

#### D.- SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS Y PORTADORES

***Participación de los Hospitales en el Cribado Neonatal de la Enfermedad de Células Falciforme. Unidades de Seguimiento ; Consulta de Genética.***

- El seguimiento de los pacientes detectados con anemia falciforme, se llevará a cabo según el protocolo consensado y establecido por la Sociedad Española de OnCología y Hematología Pediátrica (**SEHOP**) [www.sehop.org](http://www.sehop.org)

## F.- BIBLIOGRAFIA

- 1- NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme, Handbook for Laboratories, 2nd edition; NSC, September 2009. <http://sct.screening.nhs.uk>
- 2.- Kate Ryan, Barbara J, David Worthington, Jacky James, Dianne Plews, Anthony Mason, David Roper, David C. Ree, Barbara de la Salle and Allison Streetly. Writing group: On behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis*. British Journal of Haematology, 2010; 149, 35-39.
- 3- J Kai, F UPL, T Cullinan and N Quershi. *Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice*. Health Technology Assessment 2009; vol.13:Nº57. [www.hta.ac.uk](http://www.hta.ac.uk)
- 4.-Cela E, Dulin Iñiguez E, Guerrero Soler M, Arranz M, Galaron Garcia P, Melendez Bieler C. *Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid*. An. Pediatr 2007; 66(4) 382-386
- 5-Dulin Iñiguez E, Cantalejo Lopez MA, Cela de Julian E, Galaron Garcia P. *Detección Precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma de Madrid*. Estudio Piloto. An Ped 2003; 58(2): 146-55
- 6-Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas SEHOP. *Guía de práctica clínica sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátrica*. Edición Enero 2010. [www.sehop.org](http://www.sehop.org)
- 7-Hopyer JD, Scheidt RM. 2005. *Identification of haemoglobin variants by HPLC*. Clin. Chem. 2005; 51: 1303-1304
- 8- Espada M, Valle A, Marcos E. *Early detection of sickle cell anemia and others haemoglobinopathies in neonates in the Basque Country. Pilot Study in anonymous not related population*. The 6th European Regional Meeting in Neonatal Screening. Prague. April 26-28 th 2009. <http://www.cls.cz> . Czecho-Slovak Pediatrics 64, 2009, 4
- 9-Castilla A.M, Balil S, Valle A, Mendiáldua AM, Etxezarreta B, Espada M. *Detección Precoz Neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Estudio Piloto*. II Congreso Nacional AECNE 26-28 Noviembre 2009. Valencia. Revista electrónica AECNE en [www.aecne.es](http://www.aecne.es)
- 10-Teresa Pampols Ros, Benedetto Terracini, Francisco J de Abajo Iglesias, Lydia Feito Grande, M<sup>a</sup> Concepción Martín-Arribas, Jose Maria Fernandez Soria, Tomas Redondo Martín del Olmo, Jaime Campos Castello, Joaquin Herrera Carranza, Javier Judez Gutierrez, Moisés Abascal Alonso y Antonio Morales Piga. *Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras*. Rev. Esp Salud Pública 2010; 84: 121-136.
- 11-Davies SC, Cronin E, Gill M, Grengross P, Hickman M, Norman C. *Screening for sickle cell disease and thalassaemia: A systematic review with supplementary research*. Health Technol Assess. 2000; 4: 1-99